

Молекулярно-биологические проблемы создания лекарственных средств и изучение механизма их действия

© 10.30906/0023-1134-2022-56-8-3-7
© Коллектив авторов, 2022

П. Ю. Поварнина*, Т. А. Антипова, Т. А. Гудашева, С. Б. Середенин

НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫЕ И НЕЙРОРЕГЕНЕРАТИВНЫЕ СВОЙСТВА ДИМЕРНЫХ ДИПЕПТИДНЫХ МИМЕТИКОВ ОТДЕЛЬНЫХ ПЕТЕЛЬ NGF И BDNF В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

ФГБНУ "Научно-исследовательский институт имени В. В. Закусова", Россия, 125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8.

* e-mail: povarnina@gmail.com

В настоящей статье представлен обзор авторских работ по изучению биохимических свойств оригинальных димерных дипептидных миметиков нейротрофинов фактора роста нервов и мозгового нейротрофического фактора *in vitro* и их нейропротекторной и нейрорегенеративной активности в условиях экспериментального ишемического инсульта, индуцированного транзиторной окклюзией средней мозговой артерии у крыс.

Ключевые слова: NGF; BDNF; дипептидные миметики; ишемический инсульт; нейропротекция; нейрорегенерация.

Эпидемиологические данные свидетельствуют, что инсульт остается одной из ведущих причин смертности и инвалидизации в мире. Ежегодно регистрируется более 12 млн новых случаев заболевания [1], из них более 80 % случаев представлено ишемическим инсультом [2].

В клинических исследованиях доказано, что реперфузионная терапия с помощью тромболитика или механической тромбоэкстракции является наиболее эффективным способом лечения ишемического инсульта. Однако эффективность реперфузии ограничена небольшим терапевтическим окном, известны противопоказания и осложнения. Кроме того, такая терапия эффективна лишь менее чем в 50 % случаев и связана с риском развития побочных эффектов [3]. Даже в случае успешного применения, сформировавшаяся к моменту начала лечения область инфаркта может увеличиваться за счет дополнительного повреждения, вызванного реперфузионной терапией [4].

Многочисленные экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что нейротрофины фактор роста нервов (nerve growth factor, NGF) и мозговой нейротрофический фактор (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) участвуют в активации эндогенных защитных и репаративных процессов при острых нарушениях мозгового кровообращения. В эксперименте показано [5, 6], что экспрессия NGF, BDNF и их тирозинкиназных рецепторов возрастает уже в первые часы после начала ишемии в прилегающих к области повреждения участках мозга. В клинических исследованиях установлено [7–9], что содержание NGF и BDNF в плазме крови в первые сутки после ишемического инсульта обратно коррелирует с

тяжестью неврологических нарушений впоследствии. На различных экспериментальных моделях инсульта показано, что экзогенные NGF и BDNF способны снижать объем инфаркта мозга, улучшают неврологический статус и стимулируют восстановление поврежденной ткани за счет стимуляции нейро- и синаптогенеза [10–15]. Однако полноразмерные нейротрофины непригодны для клинического применения, их белковая природа ограничивает проникновение через гематоэнцефалический барьер, происходит быстрая биодеградация, имеется риск развития серьезных побочных эффектов [16, 17].

Поэтому актуальным является создание малых молекул на основе NGF и BDNF, обладающих желательными свойствами нейротрофинов и лишенных их побочных эффектов. В настоящей статье представлен обзор авторских работ по изучению молекулярно-фармакологических свойств дипептидных миметиков NGF и BDNF, их нейропротекторной и нейрорегенеративной активности в условиях экспериментальной модели ишемического инсульта.

Создание дипептидных миметиков отдельных петель NGF и BDNF

В НИИ фармакологии имени В. В. Закусова под руководством академика РАН С. Б. Середенина и члена-корреспондента РАН Т. А. Гудашевой созданы димерные дипептидные миметики отдельных петель NGF и BDNF [Патент РФ № 2410392, 2011; Патент США № 9683014 B2, 2017; Патент КНР № 102365294 B, 2016; Патент ЕПВ EP 2397488, 2019; Патент Индии 296506, 2018]. В основу их конструирования легла оригинальная гипотеза, что фармакофорными являются наиболее экспонированные участки петлеобразных

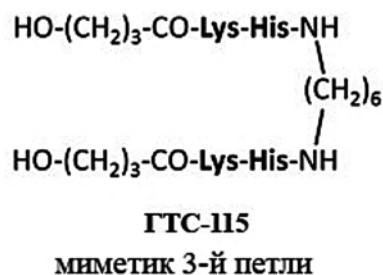
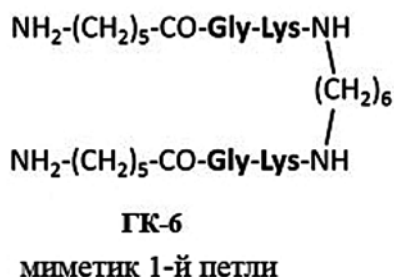
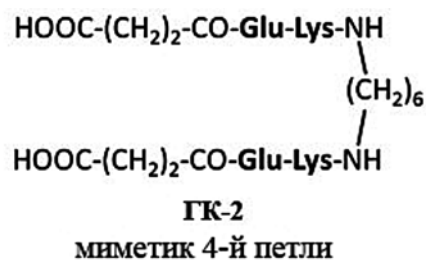


Рис. 1. Димерные дипептидные миметики NGF.

структур нейротрофинов, чаще всего центральные участки их бета-изгибов, которые по геометрическим соображениям могут играть центральную роль во взаимодействии с рецептором [18, 19], а также гипотеза [20], что разные петлеобразные структуры нейротрофинов при взаимодействии с рецептором могут вызывать разные паттерны активации пострецепторных сигнальных каскадов, и, соответственно, разные спектры биологических эффектов. При конструировании миметиков сохраняли наиболее экспонированный дипептидный фрагмент бета-изгиба, предшествующий аминокислотный остаток заменяли его биоизоостером, а последующий был представлен амидной группой. Основываясь на данных о взаимодействии нейротро-

финов с Trk-рецепторами в димерной форме, два миметика β-изгиба соответствующей петли объединяли гекса- или гептаметилендиаминовым спейсером.

На основе 1-й, 3-й и 4-й петель NGF созданы соответственно гексаметилендиамид бис(*N*-аминокапроил-глицил-*L*-лизина) (ГК-6), гексаметилендиамид бис(*N*-гамма-оксибутирил-*L*-лизил-*L*-гистидина) (ГТС-115) и гексаметилендиамид бис(моносукцинил-*L*-глутамил-*L*-лизина) (ГК-2) (рис. 1). На основе 1-й, 2-й и 4-й петель BDNF — соответственно бис(*N*-моносукцинил-*L*-метионил-*L*-серина) (ГСБ-214), гексаметилендиамид бис(*N*-гексаноил-*L*-серил-*L*-лизина) (ГТС-201) и гексаметилендиамид бис(*N*-моносукцинил-*L*-серил-*L*-лизина) (ГСБ-106) (рис. 2).

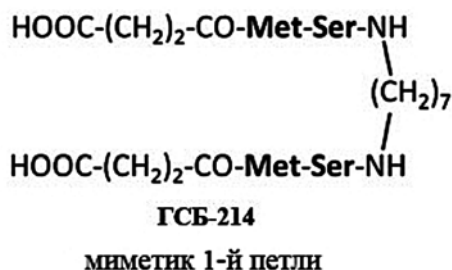
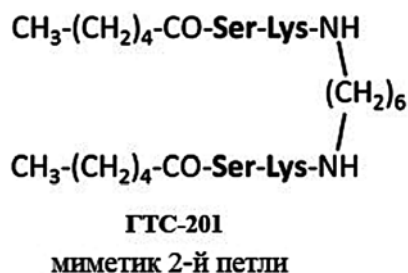
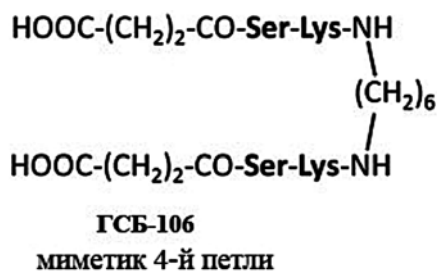


Рис. 2. Димерные дипептидные миметики BDNF.

Исследования *in vitro*

Основные биологические функции нейротрофинов реализуются при их взаимодействии с тирозинкиназами Trk-рецепторами [21], которое приводит к активации следующих пострецепторных сигнальных каскадов: PI3K/AKT (phosphatidylinositol-3 kinase/serine-threonine kinase — фосфатидилинозитол-3-киназа/серин-треониновая киназа), MAPK/ERK (mitogen activated protein kinase/extracellular-signal-regulated kinase — митоген-активируемая протеинкиназа/киназа, регулируемая внеклеточным сигналом) и PLC- γ (phospholipase C- γ — фосфолипаза C- γ). Системы трансдукции сигнала определяют клеточный ответ, при этом имеются предположения, что PI3K/AKT-каскад преимущественно связан с нейропротекцией, стимулируя экспрессию анти-апоптотических белков и ингибируя про-апоптотические [21]. MAPK/ERK-каскад опосредует пролиферацию и дифференцировку клеток [22], участвует в нейропротекции, однако и в апоптотических процессах в различных патологических условиях [23]. PLC- γ опосредует синаптическую пластичность, участвует в дифференцировке клеток и росте аксонов, что также определяет нейропротекцию [22].

С использованием Вестерн-блот-анализа на культуре гиппокампальных нейронов мыши линии HT-22 при присутствии в среде инкубации фонового уровня нейротрофинов NGF и BDNF [24] установлено, что все миметики NGF и BDNF при инкубации от 5 до 180 мин активируют специфичные для полноразмерного нейротрофина рецепторы, TrkA и TrkB соответственно [25], при этом отмечены разные паттерны активации MAPK/ERK, PI3K/AKT и PLC- γ . Миметик 4-й петли NGF (ГК-2) и миметик 1-й петли BDNF (ГСБ-214) в примененных условиях инкубации активировали PI3K/AKT и PLC- γ [20, 26, 27], а миметик 2-й петли BDNF (ГТС-201) — MAPK/ERK и PLC- γ [27, 28]. Миметики 1-й и 3-й петель NGF (ГК-6 и ГТС-115) и миметик 4-й петли BDNF (ГСБ-106) активировали все киназные каскады [20, 26, 27, 29]. Необходимо отметить, что данные *in vitro* об активации пострецепторных сигнальных путей дипептидными миметиками отдельных петель NGF и BDNF не позволяют сделать однозначных выводов о сходных механизмах их действия *in vivo*, однако дают основу для гипотезы о возможности разных спектров биологической активности.

В скрининговых исследованиях все полученные миметики проявляли нейропротекторную активность в экспериментах *in vitro* на культуре гиппокампальных нейронов мыши HT-22 в условиях окислительного стресса в микро-наномолярных концентрациях [18, 19, 29].

Исследования *in vivo*

Выявление возможной нейропротекторной активности миметиков NGF и BDNF в условиях экспериментального ишемического инсульта

Была изучена нейропротекторная активность димерных дипептидных миметиков отдельных петель NGF и BDNF на модели ишемического инсульта, индуцированного транзиторной окклюзией средней моз-

говой артерии (ОСМА) у крыс. Выбор модели обусловлен тем, что ишемический инсульт у человека в большинстве случаев возникает в системе средней мозговой артерии [30], что приближает модель к клинической картине [31]. Примененная модель является валидированной и хорошо изученной [32, 33]. Дипептиды вводили внутривентрикулярно в течение 7 дней после моделирования инсульта, первое введение было через 4–6 ч после операции. Дозы дипептидов (0,5–1 мг/кг, в/б для миметиков NGF и 0,1–1 мг/кг, в/б для миметиков BDNF) были выбраны на основании ранее проведенных исследований [18, 20, 34, 35]. Нейропротекторную активность оценивали по объему зоны инфаркта методом морфометрии срезов мозга, окрашенных 2,3,5-хлоридом трифенилтетразолия через сутки после последнего введения дипептидов.

В ряду миметиков NGF объем повреждения мозга снижали миметики 3-й и 4-й петель (ГТС-115 и ГК-2). В одних и тех же условиях (начало введения через 4 ч после моделирования инсульта) ГК-2, активирующий *in vitro* PI3K/AKT и PLC- γ при инкубации с клетками HT-22 от 5 до 180 мин, снижал объем инфаркта мозга примерно на 35 %, а ГТС-115, с паттерном активации всех сигнальных путей TrkA-рецепторов, с более слабым эффектом, примерно на 25 % [36]. Изучение нейропротекторных эффектов ГК-2 при начале его введения через 6 и 8 ч после моделирования инсульта выявило снижение объема инфаркта мозга примерно на 60 и 50 % соответственно [37]. Миметик 1-й петли ГК-6 был неактивен (неопубликованные данные). Отсутствие активности у этого дипептида возможно связано с особенностями кинетики активации пострецепторных сигнальных путей [20].

В ряду миметиков BDNF нейропротекторную активность проявляли миметики 1-й и 4-й петель BDNF, ГСБ-214 и ГСБ-106 соответственно, первый из которых в экспериментах *in vitro* активировал PI3K/AKT и PLC- γ , а второй дополнительно и MAPK/ERK-путь. ГСБ-214 снижал объем инфаркта мозга примерно на 30 %, а ГСБ-106 — на 60 % [26]. Таким образом, как и в случае миметиков NGF, наиболее активным оказался миметик 4-й петли. Миметик 2-й петли BDNF, активирующий *in vitro* MAPK/ERK и PLC- γ , не снижал и даже вызывал тенденцию к увеличению объема повреждения, не достигавшему статистической значимости (неопубликованные данные).

Полученные результаты свидетельствуют о необходимости активации PI3K/AKT для проявления нейропротекторной активности миметиками NGF и BDNF в условиях экспериментального ишемического инсульта, что согласуется с литературными данными о том, что PI3K/AKT — основной сигнальный путь, ассоциированный с нейропротекторной активностью нейротрофинов [22]. Что касается MAPK/ERK-каскада, то его роль в выживаемости нейронов не однозначна. Согласно литературе, данный каскад также способствует нейропротекции [38], однако может опосредовать и гибель нейронов в различных патологических условиях, что зарегистрировано при инсульте [23, 39]. Более

Биохимические свойства оригинальных димерных дипептидных миметиков NGF и BDNF *in vitro* и их эффекты в условиях экспериментального ишемического инсульта

	Лабораторный код дипептида	На основе какой петли сконструирован	Активация Trk-рецепторов (TrkA, TrkB) и их основных пострецепторных сигнальных путей <i>in vitro</i> при инкубации с клетками HT-22 в течение 5 – 180 мин	Нейропротекторная активность на модели ишемического инсульта: снижение объема инфаркта мозга, %	Нейрорегенеративная активность (стимуляция нейро- и синаптогенеза)
Миметики NGF	ГК-2	4	TrkA, PI3K/AKT, PLC γ [20, 25, 27]	60 [37]	+ [38]
	ГК-6	1	TrkA, PI3K/AKT, MAPK/ERK, PLC γ [20, 25, 27]	–	н.и.
	ГТС-115	3	TrkA, PI3K/AKT, MAPK/ERK, PLC γ [25, 27, 29]	25 [36]	н.и.
Миметики BDNF	ГСБ-106	4	TrkB, PI3K/AKT, MAPK/ERK, PLC γ [25 – 27]	60 [26]	+ [36]
	ГСБ-214	1	TrkB, PI3K/AKT, PLC γ [25 – 27]	30 [26]	н.и.
	ГТС-201	2	TrkB, MAPK/ERK, PLC γ [25, 27, 28]	–	н.и.

Н.и. — не изучали.

того, в ряде работ показано, что ингибирование MAPK/ERK в условиях экспериментального инсульта способствует снижению ишемического повреждения мозга [40, 41]. Нейропротекторные и нейротоксические эффекты MAPK/ERK-сигналинга предположительно определяются разной динамикой его активации [23]. Показано [42, 43], что при длительной активации MAPK/ERK повышается гибель клеток, в то время как кратковременная активация каскада ассоциирована с протекторным действием. На модели церебральной ишемии у крыс с использованием ингибиторного анализа было установлено [43], что AKT подавляет длительную активацию Raf-1/MAPK/ERK1/2 за счет фосфорилирования ингибирующего домена Raf-1. Предположительно, PI3K/AKT-каскад способен регулировать переключение MAPK/ERK-каскада с нейротоксических на нейропротекторные эффекты. Таким образом, отсутствие в наших исследованиях нейропротекторного эффекта у миметика 2-й петли BDNF ГСБ-201, активирующего в экспериментах *in vitro* MAPK/ERK и не активирующего при инкубации с клетками HT-22 в течение 5 – 180 мин PI3K/AKT, согласуется с литературными данными.

Изучение нейрорегенеративных свойств наиболее активных соединений

В дальнейших экспериментах по расширенному изучению фармакологических эффектов наиболее активных дипептидов, миметиков наиболее экспонированной, 4-й петли NGF и BDNF, ГК-2 и ГСБ-106 соответственно, на модели ОСМА мы установили [37, 44], что исследованные соединения сохраняют активность при отсроченном введении через 24 ч после моделирования ишемии, снижая объем инфаркта мозга с одинаковой выраженностью, примерно на 24 %. Поскольку в эти сроки формирование зоны инфаркта в основном завершено [45], можно полагать, что такое снижение объема повреждения, по крайней мере, частично обусловлено нейрорегенерацией. Для проверки этого предположения мы изучили влияние ГК-2 и ГСБ-106 на нейрогенез в гиппокампе (одна из двух нейроген-

ных зон во взрослом мозге) и ишемизированном стриатуме (по маркеру пролиферации Ki67), а также на синаптогенез в стриатуме (по синаптофизину и PSD-95) на модели ОСМА. Было установлено [44, 46], что при субхроническом введении оба дипептида полностью восстанавливали сниженную пролиферативную активность в гиппокампе, а также восстанавливали сниженное содержание синаптических маркеров в ишемизированном стриатуме. Таким образом, были подтверждены регенеративные свойства ГК-2 и ГСБ-106 в условиях церебральной ишемии. Можно предположить, что эффекты ГК-2 и ГСБ-106 при начале их введения в короткие сроки после моделирования ишемического инсульта обусловлены как нейропротекцией, так и нейрорегенерацией, а снижение активности дипептидов при начале их введения через 24 ч после моделирования инсульта связано с уменьшением вклада нейропротекции.

Результаты изучения биохимических свойств димерных дипептидных миметиков NGF и BDNF *in vitro* и их эффекты в условиях экспериментального ишемического инсульта суммированы в таблице.

Таким образом, димерные дипептидные миметики наиболее экспонированной, 4-й петли NGF и BDNF, ГК-2 и ГСБ-106 соответственно, проявляют наиболее выраженную нейропротекторную активность, а также стимулируют нейро- и синаптогенез в условиях экспериментального ишемического инсульта. Дипептиды ГК-2 и ГСБ-106 являются перспективными для дальнейшего изучения их фармакотерапевтического потенциала для лечения последствий острых нарушений мозгового кровообращения.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (Проект № 18-15-00381).

ЛИТЕРАТУРА

1. V. L. Feigin, M. Brainin, B. Norrving, et al., *Int. J. Stroke*, **17**(1), 18 – 29 (2022).
2. T. D. Musuka, S. B. Wilton, M. Traboulsi, et al., *Can. Med. Assoc. J.*, **187**(12), 887 – 893 (2015).

3. M. D. Hurd, I. Goel, Y. Sakai, et al., *Regen. Ther.*, **18**, 408 – 417 (2021).
4. G. Enzmann, S. Kargaran, B. Engelhardt, *Ther. Adv. Neurol. Disord.*, **11**(4), 1756286418794184 (2018).
5. Z. Kokaia, Q. Zhao, M. Kokaia, et al., *Exp. Neurol.*, **136**(1), 73 – 88 (1995).
6. T. H. Lee, H. Kato, S. T. Chen, et al., *Stroke*, **29**(8), 1687 – 1697 (1998).
7. T. M. Stanne, N. D. Aberg, S. Nilsson, et al., *Stroke*, **47**(7), 1943 – 1945 (2016).
8. E. Karantali, D. Kazis, V. Papavasileiou, et al., *Medicina (Kaunas)*, **57**(3), 297 (2021).
9. J. Widodo, A. Asadul, A. Wijaya, et al., *Bali Med. J.*, **5**(2), 10 (2016).
10. Y. Zhang, B. Qiu, J. Wang, et al., *Mol. Neurobiol.*, **54**(5), 3813 – 3824 (2017).
11. S. J. Yu, K. Y. Tseng, H. Shen, et al., *PLoS One*, **8**(12), 1 – 8 (2013).
12. W. R. Schäbitz, T. Steigleder, C. M. Cooper-Kuhn, et al., *Stroke*, **38**(7), 2165 – 2172 (2007).
13. C. H. Jeong, S. M. Kim, J. Y. Lim, et al., *Biomed Res. Int.*, 2014 (2014).
14. W. Zhu, S. Cheng, G. Xu, et al., *Drug Deliv.*, **18**(5), 338 – 343 (2011).
15. J. Y. Cao, Y. Lin, Y. F. Han, et al., *CNS Neurosci Ther.*, **24**(6), 508 – 518 (2018).
16. A. M. Weissmiller and C. Wu, *Transl. Neurodegener.*, **1**(1), 14 (2012).
17. J. F. Poduslo and G. L. Curran, *Brain Res. Mol. Brain Res.*, **36**(2), 280 – 286 (1996).
18. Т. А. Гудашева, А. В. Тарасюк, С. В. Помогайбо, и др., *Био-орган. химия*, **38**(3), 280 – 290 (2012).
19. Т. А. Гудашева, Т. А. Антипова, С. Б. Середенин, *Доклады Академии наук*, **434**(4), 549 – 552 (2010).
20. Т. А. Гудашева, Р. Y. Povarnina, Т. А. Antipova, et al., *J. Biomed. Sci.*, **22**(5), 106 (2015).
21. S. D. Skaper, *Methods Mol. Biol.*, **1727**, 1 – 17 (2018).
22. L. F. Reichardt, *Philos. Trans. R. Soc. B. Biol. Sci.*, **361**(1473), 1545 – 1564 (2006).
23. E. K. Kim and E. J. Choi, *Biochim. Biophys. Acta — Molecular Basis of Disease*, 1802(4), 396 – 405 (2010).
24. R. A. Murphy, J. Oger, J. D. Saide, et al., *J. Cell Biol.*, **72**(3), 769 – 773 (1977).
25. Т. А. Гудашева, Р. Y. Povarnina, А. V. Tarasiuk, et al., *Med. Res. Rev.*, **41**, 2746 – 2774 (2021).
26. Т. А. Гудашева, Р. Povarnina, I. O. Logvinov, et al., *Drug Des. Devel. Ther.*, **10**, 3545 – 3553 (2016).
27. Т. А. Гудашева, И. О. Логвинов, С. В. Николаев и др., *Доклады Российской академии наук. Науки о жизни*, **494**(1), 486 – 490 (2020).
28. Т. А. Гудашева, А. В. Тарасюк, Н. М. Сазонова и др., *Доклады Академии наук*, **476**(1), 108 – 112 (2017).
29. Т. А. Гудашева, А. В. Тарасюк, Н. М. Сазонова и др., *Био-орган. химия*, **43**(3), 236 – 249 (2018).
30. Y. S. Ng, J. Stein, M. M. Ning, et al., *Stroke*, **38**(8), 2309 – 2314 (2007).
31. A. Canazza, L. Minati, C. Boffano, et al., *Front. Neurol.*, **5**, 1 – 15 (2014).
32. E. Z. Longa, P. R. Weinstein, S. Carlson, et al., *Stroke*, **20**(1), 84 – 91 (1989).
33. F. Fluri, M. K. Schuhmann, C. Kleinschnitz, *Drug Des. Devel. Ther.*, **9**, 3445 – 3454 (2015).
34. С. Б. Середенин, Т. А. Гудашева, *Журн. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова*, **115**(6), 63 – 70 (2015).
35. Л. Г. Колик, А. В. Надорова, Е. М. Григорьевских и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **83**(11), 3 – 7 (2020).
36. П. Ю. Поварнина, Т. А. Гудашева, С. Б. Середенин, *Фармакокинетика и фармакодинамика*, **3**, 34 – 37 (2016).
37. С. Б. Середенин, П. Ю. Поварнина, Т. А. Гудашева, *Журн. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова*, **118**(7), 49 – 53 (2018).
38. L. F. Reichardt, *Philos. Trans. R. Soc. B. Biol. Sci.*, **361**(1473), 1545 – 1564 (2006).
39. N. Sawe, G. Steinberg, H. Zhao, *J. Neurosci. Res.*, **86**(8), 1659 – 1669 (2008).
40. A. Alessandrini, S. Namura, M. A. Moskowitz, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **96**(22), 12866 – 12869 (1999).
41. S. Namura, K. Iihara, S. Takami, et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **98**(20), 11569 – 11574 (2001).
42. J. R. Chen, L. I. Plotkin, J. I. Aguirre, et al., *J. Biol. Chem.*, **280**(6), 4632 – 4638 (2005).
43. J. Zhou, T. Du, B. Li, et al., *ASN Neuro*, **7**(5), 1759091415602463 (2015).
44. Т. А. Гудашева, Р. Y. Povarnina, Т. А. Antipova, et al., *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*, **20**(10), 954 – 962 (2021).
45. L. D. McCullough and F. Liu, *J. Biomed. Biotechnol.*, **2011**(2), 464701 (2011).
46. Т. А. Гудашева, П. Ю. Поварнина, А. А. Волкова и др., *Acta Naturae*, **2**(41), 37 – 43 (2019).

Поступила 06.07.22

NEUROPROTECTIVE AND NEUROREGENERATIVE PROPERTIES OF DIMERIC DIPEPTIDE MIMETICS OF INDIVIDUAL NGF AND BDNF LOOPS UNDER CONDITIONS OF EXPERIMENTAL ISCHEMIC STROKE MODEL

P. Yu. Povarnina^{1*}, T. A. Antipova¹, T. A. Gudasheva¹, and S. B. Seredenin¹

¹ Research Zakusov Institute of Pharmacology, Moscow, 125315 Russia

* e-mail: povarnina@gmail.com

This article presents a review of the authors' works devoted to studying biochemical properties of the original dimeric dipeptide mimetics of the nerve growth factor (NGF) and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) *in vitro* and their neuroprotective and neuroregenerative activity under conditions of experimental ischemic stroke induced by transient occlusion of the middle cerebral artery in rats.

Keywords: NGF; BDNF; dipeptide mimetics; ischemic stroke; neuroprotection; neuroregeneration.